



①⑨

CH PATENTSCHRIFT A5

①①

601 288

B

- ②① Gesuchsnummer: 7249/76
- ⑥① Zusatz zu:
- ⑥② Teilgesuch von:
- ②② Anmeldungsdatum: 9. 6. 1976, 12 h
- ③③ ③② ③① Priorität:

Patent erteilt: 31. 12. 1977

- ④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 14. 7. 1978

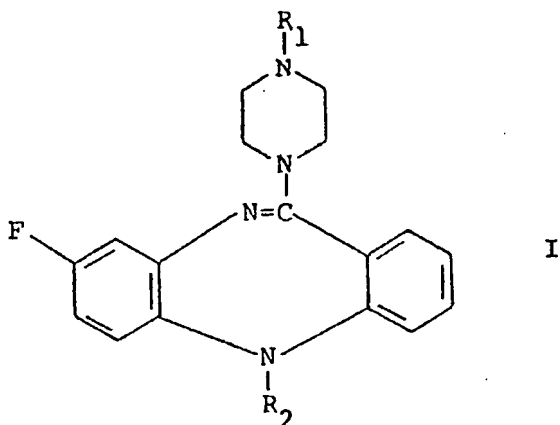
- ⑤④ Titel: **Verfahren zur Herstellung neuer Diazepine**

- ⑦③ Inhaber: Sandoz AG, Basel

- ⑦④ Vertreter:

- ⑦② Erfinder: Dr. Fritz Hunziker, Bern

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung organischer Verbindungen der Formel I,



worin R₁ für Wasserstoff, eine Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxyalkylgruppe mit zusammen höchstens 5 Kohlenstoffatomen und R₂ für eine Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 2–4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxyalkylgruppe mit zusammen höchstens 5 Kohlenstoffatomen stehen.

In Verbindungen der Formel I können die Alkylgruppen geradekettig oder verzweigt sein und stehen beispielsweise für Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl oder tert-Butyl.

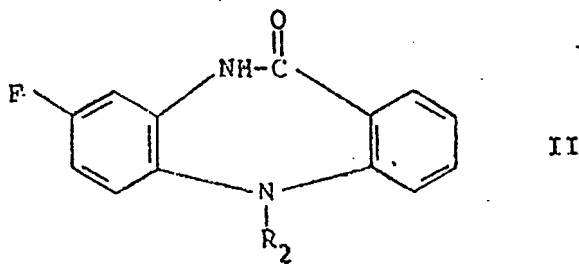
Die Hydroxyalkylgruppen besitzen vorzugsweise 2–4 Kohlenstoffatome und stehen beispielsweise für Hydroxyäthyl oder eine geradekettige oder verzweigte Hydroxypropyl- oder Hydroxybutylgruppe.

Die Alkoxyalkylgruppen stehen beispielsweise für Methoxyäthyl, Methoxypropyl, Methoxybutyl, Äthoxyäthyl, Äthoxypropyl oder Propoxyäthyl.

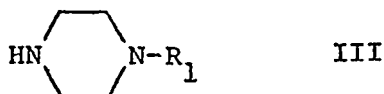
Die Alkenylgruppe in R₂ steht insbesondere für Allyl oder 2-Methylallyl.

Die Verbindungen der Formel I können in ihre Säureadditionssalze übergeführt werden und umgekehrt.

Erfindungsgemäss gelangt man zu Verbindungen der Formel I, indem man Verbindungen der Formel II,



worin R₂ obige Bedeutung besitzt, mit einem Metall-amin-Komplex, bestehend aus einem Metall der Gruppe IVb des periodischen Systems oder Vanadium, und einer Verbindung der Formel III,



worin R₁ obige Bedeutung besitzt, umsetzt.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Die Umsetzung wird zweckmässig

gerweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines tert. Amins, wie Triäthylamin, Pyridin, Dimethylanilin oder eines Überschusses der Verbindung der Formel III durchgeführt.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise isoliert und gereinigt werden. Vor der Isolierung der Verbindungen der Formel I ist es notwendig, den in der Lösung befindlichen Metallanteil durch Zugabe von Wasser auszufällen.

Zu den Verbindungen der Formel II kann man beispielsweise gelangen, indem man 2-Nitro-4-fluor-diphenylamin-2'-carbonsäurealkylester in N-R₂-2-nitro-4-fluor-diphenylamin-2'-carbonsäurealkylester, worin R₂ obige Bedeutung besitzt, überführt, diese zu den N-R₂-2-amino-4-fluor-diphenylamin-2'-carbonsäurealkylestern, worin R₂ obige Bedeutung besitzt, reduziert und daraus durch Ringschluss die Verbindungen der Formel II erhält.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige pharmakodynamische Aktivitäten aus. Sie können insbesondere als Neuroleptika beispielsweise zur Behandlung von psychotischen Störungen verwendet werden. Diese günstige Wirkung zeigt sich beispielsweise in einem Test, worin die Hemmung der Laufaktivität bei Mäusen nach p.o. Verabreichung von 1 bis 50 mg Wirksubstanz pro kg Tierkörpergewicht gemäss der von Caviezel und Bailod in Pharm. Acta Helv. (1958) 33, 469–484, angegebenen Methode gemessen wird.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich überdies überraschenderweise durch im Vergleich zu ähnlichen auf dem Markt befindlichen Neuroleptika geringere als Nebenwirkungen zu wertende, pharmakodynamische Effekte, z. B. durch geringere Kreislaufwirkungen aus.

Für die obige Anwendung kann die zu verabreichende Dosis abhängig von dem verwendeten Wirkstoff, der Verabreichungsart sowie der erwünschten Therapie verschieden sein.

Im allgemeinen erhält man zufriedenstellende Resultate mit einer täglichen Dosis von 3 mg bis ca. 50 mg pro kg Tierkörpergewicht. Diese Menge kann auch in kleineren Dosen 2 bis 4mal täglich oder in Retardform verabreicht werden. Bei grösseren Säugetieren soll die täglich zu verabreichende Menge von 10 bis 600 mg betragen. Die für die orale Verabreichung geeignete Form soll von 10 bis ca. 200 mg des Wirkstoffes zusammen mit einem festen oder flüssigen pharmakodynamisch verträglichen Träger- oder Verdünnungsmittel enthalten.

Die Verbindungen der Formel I besitzen ferner eine antidepressive Wirkung, wie dies den Resultaten der entsprechenden Tests zu entnehmen ist, beispielsweise eines Tests, worin die Aufhebung der durch Tetrabenazin bewirkten Tetrabenazinkatalepsie und Tetrabenazin-ptosis [Stille, Arzneimittelforschung 1964, 14, 534] festgestellt wird.

Die für diese Anwendung zu verabreichende Dosis hängt von der verwendeten Verbindung und der Verabreichungsart sowie der Behandlungsart ab. Zufriedenstellende Resultate erhält man bei Verabreichung von Verbindungen der Formel I in einer täglichen Dosis von 0,07 bis 5 mg/kg Tierkörpergewicht. Bei grösseren Säugetieren ist eine täglich zu verabreichende Menge zwischen 5 und 300 mg angezeigt. Diese täglich zu verabreichende Menge kann auch in kleineren Dosen 1–5mal täglich oder in Retardform verabreicht werden. Eine Einheitsdosis, beispielsweise eine zur oralen Verabreichung geeignete Tablette kann zwischen 5 und 50 mg des Wirkstoffes zusammen mit geeigneten pharmazeutisch indifferenten Hilfsstoffen enthalten.

Die Verbindungen der Formel I können ebenfalls in Form von deren pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen verabreicht werden, die den gleichen Grad an Aktivität besitzen wie die freien Basen.

Eine Einheitsdosis, beispielsweise eine zur oralen Verabrei-

chung geeignete Tablette, kann zwischen 5 und 100 mg des Wirkstoffes zusammen mit geeigneten pharmazeutisch indifferenten Hilfsstoffen, wie Lactose, Maisstärke, Talk, Magnesiumstearat usw., enthalten.

Die Verabreichung von Verbindungen der Formel I bzw. von deren Salzen kann entweder oral in Form von Tabletten, Granulaten, Kapseln oder Dragées, oder parenteral in Form von Injektionslösungen erfolgen.

Eine vorzugsweise Tablettenzubereitung besteht aus 10 mg 8-Fluor-5-methyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin, 140 mg Lactose, 5 mg Maisstärke, 5 mg Talk und 0,1 mg Magnesiumstearat.

Vom pharmakodynamischen Standpunkt bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen, worin R₁ und R₂ für Methyl stehen.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Temperaturen in Grad-Celsius angegeben. Die Raumtemperatur beträgt ca. 20–30°C.

Beispiel 1

8-Fluor-5-methyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin

Zu einer aus 2,2 ml Titantetrachlorid, 4,35 ml Anisol und 40 ml Toluol gebildeten roten Lösung wird unter Rühren und Eiswasserkühlung während 10 Minuten tropfenweise eine Lösung von 9,0 ml N-Methylpiperazin in 5,0 ml Toluol gegeben, wobei ein grüner unlöslicher Komplex entsteht. Danach werden 4,85 g 8-Fluor-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 4,5 ml N-Methylpiperazin zugefügt, und das erhaltene Gemisch während 3 Stunden zum Sieden (Rückfluss) erhitzt. Nach Zugabe von 3,0 ml Wasser wird der gebildete Niederschlag abfiltriert und mit Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Essigsäure aufgenommen, die Lösung mit Kohle geklärt und durch Zugabe einer konzentrierten wässrigen Ammoniaklösung alkalisch gestellt. Die ausgefallene Base wird in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus Äther/Petroläther umkristallisiert, wobei man das 8-Fluor-5-methyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin vom Smp. 172–174°C erhält.

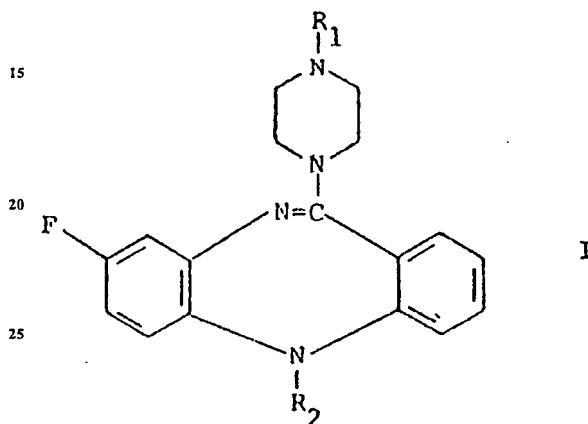
Zu dem als Ausgangsverbindung verwendeten 8-Fluor-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on kann man gelangen, indem man Anthranilsäure mit 2-Brom-5-fluornitrobenzol in Gegenwart von Kaliumcarbonat und Kupferpulver in siedendem Amylalkohol (Ullmann-Kondensation) zu 2-Nitro-4-fluor-diphenylamin-2'-carbonsäure vom Smp. 236–237°C umsetzt, diese über das Säurechlorid in den 2-Nitro-4-fluor-diphenylamin-2'-carbonsäuremethylester vom Smp. 156–158° überführt, diesen mit Methyljodid in Gegenwart von Natriumhydrid in Hexamethylphosphorsäuretriämid zum N-Methyl-2-nitro-4-fluor-diphenylamin-2'-carbonsäuremethylester umsetzt, daraus durch Reduktion mit Raney-Nickel in Essigester den N-Methyl-2-amino-4-fluordiphenylamin-2'-carbonsäuremethylester erhält und diesen einem Ringschluss, beispielsweise durch mehrstündiges Erhitzen in Dioxan in Gegenwart von Natriumamid unterwirft, wobei man das 8-Fluor-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on vom Smp. 209–211°C erhält.

Analog Beispiel 1 und unter Verwendung entsprechender Ausgangsverbindungen gelangt man zu folgenden Verbindungen der Formel I:

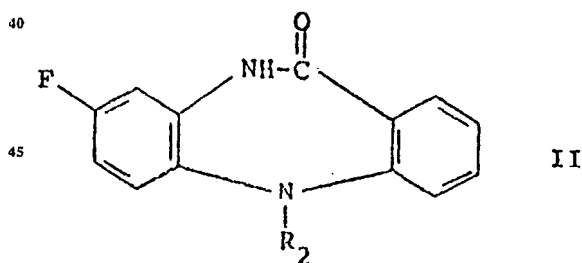
Beispiel	R ₁	R ₂	Smp.
2	–CH ₃	–C ₂ H ₅	133–135°
3	–CH ₃	–C ₃ H ₇	95– 97° und
5			115–117°
4	–CH ₃	n–C ₄ H ₉	124–125°
5	–CH ₃	–CH ₂ –CH=CH ₂	157–159°

PATENTANSPRUCH

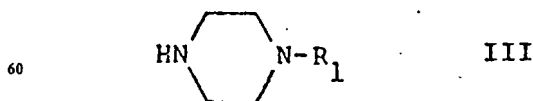
10 Verfahren zur Herstellung neuer organischer Verbindungen der Formel I,



30 worin R₁ für Wasserstoff, eine Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxyalkylgruppe mit zusammen höchstens 5 Kohlenstoffatomen und R₂ für eine Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 2–4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxyalkylgruppe mit zusammen höchstens 5 Kohlenstoffatomen stehen, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II,



50 worin R₂ obige Bedeutung besitzt, mit einem Metall-amin-Komplex, bestehend aus einem Metall der Gruppe IVb des periodischen Systems oder Vanadium, und einer Verbindung der Formel III,



worin R₁ obige Bedeutung besitzt, umgesetzt.